

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

REC'D	23 AUG 2004
WIPO	PCT

EPO-BERLIN
06-08-2004

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 103 31 004.5

Anmeldetag: 03. Juli 2003

Anmelder/Inhaber: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT,
13353 Berlin/DE

Bezeichnung: Verfahren für die Herstellung von C₁-C₁₅-Fragmenten
von Epothilonen und deren Derivaten

IPC: C 07 D, A 61 K, A 61 P

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 27. Juli 2004
Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident
Im Auftrag

**PRIORITY
DOCUMENT**

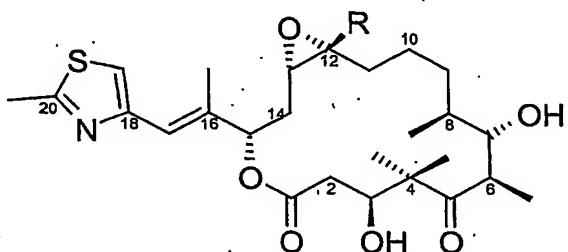
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



Belegexemplar
Darf nicht geändert werden

Verfahren für die Herstellung von C₁-C₁₅-Fragmenten von Epothilonen und deren Derivaten

Von Höfle et al. wird die cytotoxische Wirkung der Naturstoffe Epothilon A (R = Wasserstoff) und Epothilon B (R = Methyl)

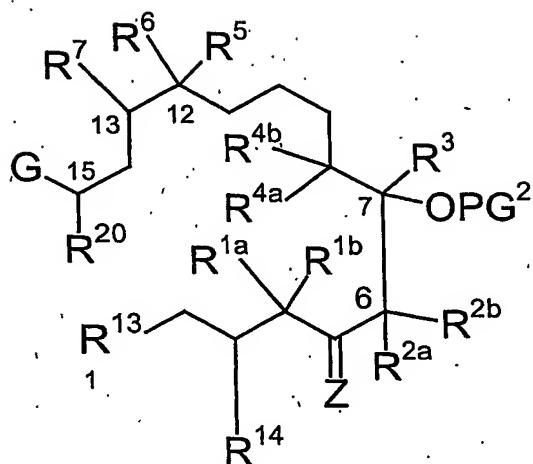


Epothilon A (R = H), Epothilon B (R=CH₃)

z.B. in Angew. Chem. 1996, 108, 1671-1673, beschrieben. Wegen der in-vitro-Selektivität gegenüber Brust- und Darmzelllinien und ihrer im Vergleich zu Taxol deutlich höheren Aktivität gegen P-Glycoprotein-bildende, multiresistente Tumorlinien sowie ihre gegenüber Taxol verbesserten physikalischen Eigenschaften, z.B eine um den Faktor 30 höhere Wasserlöslichkeit, ist diese neuartige Strukturklasse für die Entwicklung eines Arzneimittels zur Therapie maligner Tumoren besonders interessant.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, neue C₁-C₁₂-Epothilon-Bausteine in großer Menge zur Verfügung zu stellen, die sich für die Synthese unterschiedlichster Epothilone und deren Derivate wie sie beispielsweise in WO 9907692, WO 0049020, WO 0001333 oder DE 199210861 beschrieben sind, einsetzen lassen.

Die vorliegende Erfindung beschreibt die neuartige Herstellung des C₁-C₁₅-Epothilon-Fragmentes der allgemeinen Formel I,



worin

- 5 R^{1a}, R^{1b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_m-Gruppe mit m = 2, 3, 4 oder 5,
- 10 R^{2a}, R^{2b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkinyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH₂)_n-Gruppe mit n = 2, 3, 4 oder 5,
- 15 R³ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,
R^{4a}, R^{4b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH₂)_p-Gruppe mit p = 2, 3, 4 oder 5,
- 20 R⁵ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,
R⁶, R⁷ je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder gemeinsam ein Sauerstoffatom,
G eine Gruppe X=CR⁸-, ein bi- oder tricyclischer Arylrest,
R⁸ Wasserstoff, Halogen, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, die alle substituiert sein können,
X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR²³, eine C₂-C₁₀-Alkylen-
α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR⁹
oder eine Gruppierung CR¹⁰R¹¹,
wobei
- 25 R²³ für einen C₁-C₂₀-Alkylrest,
R⁹ für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PGX,
R¹⁰, R¹¹ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C₁-C₂₀-Alkyl-, Aryl-, C₇-C₂₀-Aralkylrest oder R¹⁰ und R¹¹ zusammen mit dem Methylenkohlen-

stoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring

stehen,

R₁₃ CH₂OR^{13a}, CH₂-Hal, CHO, CO₂R^{13b}, COHal,

5 R₁₄ Wasserstoff, OR^{14a}, Hal, OSO₂R^{14b},

R^{13a}, R^{14a} Wasserstoff, SO₂-Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH₂)₀-Gruppe oder gemeinsam eine CR^{15a}R^{15b}-Gruppe,

R^{13b}, R^{14b} Wasserstoff, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₁-C₂₀-Aralkyl,

10 R^{15a}, R^{15b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_q-Gruppe,

o 2 bis 4,

q 3 bis 6,

R²⁰ OPG³, NHR²⁹, N₃,

Z ein Sauerstoffatom oder H/OR¹²,

15 wobei

R₁₂ Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^Z ist,

einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische bedeuten sowie

20 freie Hydroxylgruppen in R₁₃ und R₁₄ verethert oder verestert, freie Carbonylgruppen in Z und R₁₃ ketalisiert, in einen Enolether überführt oder reduziert sowie freie Säuregruppen in R₁₃ und R₁₄ in deren Salze mit Basen überführt sein können.

25 Als Alkylgruppen R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R^{13b}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b} und R²³ sind gerad- oder verzweigtkettige Alkylgruppen mit 1-10 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl.

30 Die Alkylgruppen R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R^{13b}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b} und R²³ können perfluoriert oder substituiert sein durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen, C₁-C₄-Alkoxygruppen, C₆-C₁₂-Arylgruppen (die durch 1-3 Halogenatome substituiert sein können).

Als Arylrest R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R^{13b}, R^{14b}, R^{15a} und R^{15b} kommen substituierte und unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie z.B. Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazolyl, Pyrimidinyl, Oxazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Chinolyl, Thiazolyl, die einfach oder mehrfach substituiert

sein können durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, -NH₂, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen, in Frage.

Die Aralkylgruppen in R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R^{13b}, R^{14b}, R^{15a} und R^{15b} können im Ring bis 14 C-Atome, bevorzugt 6 bis 10 und in der Alkylkette 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4 Atome enthalten. Als Aralkylreste kommen beispielweise in Betracht Benzyl, Phenylethyl, Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Furylmethyl, Thienylethyl, Pyridylpropyl. Die Ringe können einfach oder mehrfach substituiert sein durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen.

Als Alkenylgruppen R^{2a} und R^{2b} sind gerad- oder verzweigtkettige Alkylgruppen mit 1-10 Kohlenstoffatomen zu betrachten, in denen mindestens eine C-C-Bindung durch eine C=C-Bindung ersetzt ist, wie beispielsweise Propenyl, Butenyl, Isobut enyl, Pentenyl, Isopentenyl, Neopentenyl, Heptenyl, Heptadienyl, Decenyl, Decatrienyl.

Als Alkinylgruppen R^{2a} und R^{2b} sind gerad- oder verzweigtkettige Alkylgruppen mit 1-10 Kohlenstoffatomen zu betrachten, in denen mindestens eine C-C-Bindung durch eine C≡C-Bindung ersetzt ist, wie beispielsweise Propinyl, Butinyl, Pentinyl, Isopentinyl, Heptinyl, Heptadiinyl, Decinyl, Decatriinyl.

Bevorzugt sind solche Verbindungen I, in denen

R^{1a}, R^{1b} gleich sind und C₁-C₆-Alkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_m-Gruppe mit m = 2, 3 oder 4,

R^{2a}, R^{2b} verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkinyl oder C₇-C₂₀-Aralkyl,

R⁵ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl,

R⁸ Wasserstoff, Halogen, C₁-C₆-Alkyl,

R^{15a}, R^{15b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_q-Gruppe,

30 q 3 bis 6,

bedeuten.

Besonders bevorzugt sind solche Verbindungen I, in denen

R^{1a}, R^{1b} gleich sind und C₁-C₃-Alkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_m-Gruppe mit m = 2, 3 oder 4,

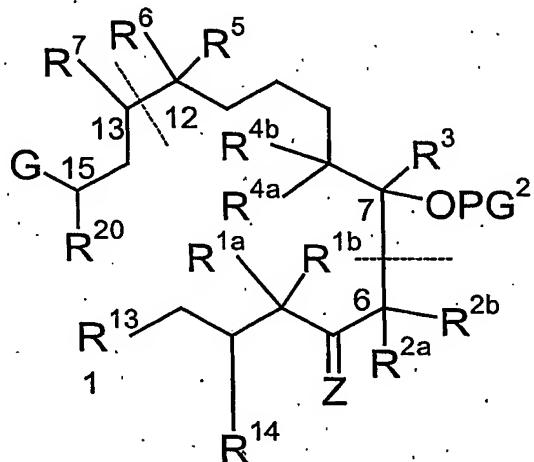
R^{2a} Wasserstoff,

R^{2b} C₁-C₅-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl,

R⁵ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl,

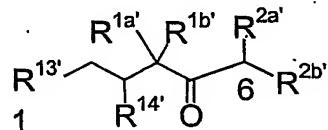
R⁶, R⁷ gemeinsam eine zusätzliche Bindung,
G eine Gruppe X=CR⁸-, ein bicyclischer Arylrest,
R⁸ Wasserstoff, Fluor, Chlor, C₁-C₃-Alkyl,
X Sauerstoff oder eine Gruppe CR¹⁰R¹¹,
5 R¹⁰ Wasserstoff,
R¹¹ Aryl,
R¹³ CH₂OR^{13a}, CO₂R^{13b},
R¹⁴ OR^{14a},
R^{13a}, R^{14a} gemeinsam eine CR^{15a}R^{15b}-Gruppe,
10 R^{13b} Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl,
R^{15a}, R^{15b} gleich sind und C₁-C₃-Alkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_q-
Gruppe, oder
R^{15a}, R^{15b} verschieden sind und Wasserstoff, Aryl,
q 4 oder 5,
15 Z Sauerstoff
bedeuten.

Die Darstellung der neuen Epothilon-Derivate basiert auf der Verknüpfung dreier Teilfragmente A, B und C. Die Schnittstellen liegen wie in der allgemeinen Formel I' angedeutet.



5

A bedeutet ein C1-C6-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel A-1



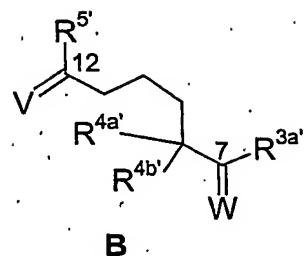
10 A

worin

R^{1a'}, R^{1b'}, R^{2a'}, R^{2b'}, R^{13'} und R^{14'} die bereits für R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R¹³ und R¹⁴ genannten Bedeutungen haben einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische bedeuten sowie

15 freie Hydroxylgruppen in R¹³ und R¹⁴ verethert oder verestert, freie Carbonylgruppen in A und R¹³ katalysiert, in einen Enolether überführt oder reduziert sowie freie Säuregruppen in A in deren Salze mit Basen überführt sein können.

20 B steht für ein C7-C12-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel

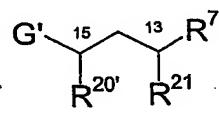


worin

R^{3a'}, R^{4a'}, R^{4b'} und R^{5'} die bereits für R^{3a}, R⁴ und R⁵ genannten Bedeutungen haben, und

- 5 V ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR¹⁷, eine C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR¹⁶,
- W ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR¹⁹, eine C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR¹⁸,
- 10 R¹⁶, R¹⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG¹,
- 15 R¹⁷, R¹⁹ unabhängig voneinander C₁-C₂₀-Alkyl,
bedeuten:

C steht für ein C₁₃-C₁₅-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



C

worin

- G' die bereits in der allgemeinen Formel I für G gehannte Bedeutung hat und
- 20 R^{7'} ein Wasserstoffatom,
- R^{20'} Halogen, N₃, NHR²⁹, eine Hydroxygruppe, eine geschützte Hydroxygruppe O-PG³, eine geschützte Aminogruppe NR²⁹PG³, eine C₁-C₁₀-Alkylsulfonyloxygruppe, die gegebenenfalls perfluoriert sein kann, eine gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl, Nitro, Chlor oder Brom substituierte Benzoyloxy-Gruppe, eine NR²⁹SO₂CH₃-Gruppe, eine NR²⁹C(=O)CH₃-Gruppe, eine CH₂-C(=O)-CH₃-Gruppe,
- 25 R²¹ eine Hydroxygruppe, Halogen, eine geschützte Hydroxygruppe OPG³, ein Phosphoniumhalogenidrest PPh₃⁺Hal⁻ (Ph = Phenyl; Hal = F, Cl, Br, I), ein Phosphonatrest P(O)(OQ)₂ (Q = C₁-C₁₀-Alkyl oder Phenyl) oder ein Phosphinoxidrest P(O)Ph₂ (Ph = Phenyl),

R²⁹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl,
bedeuten.

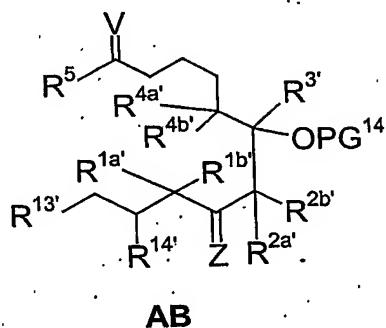
- Als Alkylgruppen R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R^{13b},
5 R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R¹⁷, R¹⁹, R²³ und R²⁹ sind gerad- oder verzweigtkettige
Alkylgruppen mit 1-20 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise
Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl,
Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl.
Die Alkylgruppen R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R^{13b},
10 R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R¹⁷, R¹⁹, R²³ und R²⁹ können perfluoriert oder substituiert
sein durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen, C₁-C₄-Alkoxygruppen, C₆-
C₁₂-Arylgruppen (die durch 1-3 Halogenatome substituiert sein können).
Als Arylrest R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R^{13b},
15 R^{14b}, R^{15a} und R^{15b} kommen substituierte und unsubstituierte carbocyclische
oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie z.B.
Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazolyl, Pyrimidinyl, Oxazolyl,
Pyridazinyl, Pyrazinyl, Chinolyl, Thiazolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, die
einfach oder mehrfach substituiert sein können durch Halogen, OH, O-Alkyl,
CO₂H, CO₂-Alkyl, -NH₂, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-
20 Acyloxy-Gruppen, in Frage.
Als bi- und tricyclische Arylreste G kommen substituierte und unsubstituierte
carbocyclische oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren
Heteroatomen wie z.B. Naphthyl, Anthryl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl,
Benzimidazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzoxazinyl, Benzofuran, Indolyl,
25 Indazolyl, Chinoxaliny, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl,
Thienopyridinyl, Pyridopyridinyl, Benzopyrazolyl, Benzotriazolyl, Dihydroindolyl,
die einfach oder mehrfach substituiert sein können durch Halogen, OH, O-Alkyl,
CO₂H, CO₂-Alkyl, -NH₂, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-
Acyloxy-Gruppen, in Frage.
30 Die Aralkylgruppen in R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁸, R¹⁰, R¹¹,
R^{13b}, R^{14b}, R^{15a} und R^{15b} können im Ring bis 14 C-Atome, bevorzugt 6 bis
10 und in der Alkylkette 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4 Atome enthalten. Als
Aralkylreste kommen beispielweise in Betracht Benzyl, Phenylethyl,
Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Furylmethyl, Thienylethyl, Pyridylpropyl. Die
35 Ringe können einfach oder mehrfach substituiert sein durch Halogen, OH, O-
Alkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-
Acyloxy-Gruppen.

Als Vertreter für die Schutzgruppen PG sind Alkyl- und/oder Aryl-substituiertes Silyl, C₁-C₂₀-Alkyl, C₄-C₇-Cycloalkyl, das im Ring zusätzlich ein Sauerstoffatom enthalten kann, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, C₁-C₂₀-Acyl sowie Aroyl zu nennen.

- 5 Als Alkyl-, Silyl- und Acylreste für die Schutzgruppen PG kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Bevorzugt sind aus den entsprechenden Alkyl- und Silylethern leicht abspaltbare Alkyl- bzw. Silylreste, wie beispielsweise der Methoxymethyl-, Methoxyethyl, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyran-, Tetrahydrofuran-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-
- 10 Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-Rest sowie Alkylsulfonyl- und Arylsulfonylreste. Als Acylreste kommen z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Isopropionyl, Pivalyl-, Butyryl oder Benzoyl, die mit Amino- und/oder Hydroxygruppen substituiert sein können, in Frage.
- 15 Als Aminoschutzgruppen kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Beispielsweise genannt seien die Alloc-, Boc-, Z-, Benzyl, f-Moc-, Troc-, Stabase- oder Benzostabase-Gruppe.
- Die Acylgruppen PG können 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl und Pivalylgruppen bevorzugt sind.
- 20 Der Index m in der aus R^{1a} und R^{1b} gebildeten Alkylengruppe steht vorzugsweise für 1, 2, 3 oder 4.
- Die für V, W und X mögliche C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxygruppe ist vorzugsweise eine Ethylenketal- oder Neopentylketalgruppe.
- 25 Darstellung der Teilfragmente A:
- Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel A lassen sich beispielsweise wie in WO 99/07692 oder DE 101 64 592.9 beschrieben herstellen.
- 30 Darstellung der Teilfragmente B:
- Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel B lassen sich beispielsweise wie in WO 99/07692 beschrieben herstellen.
- Darstellung der Teilfragmente C:

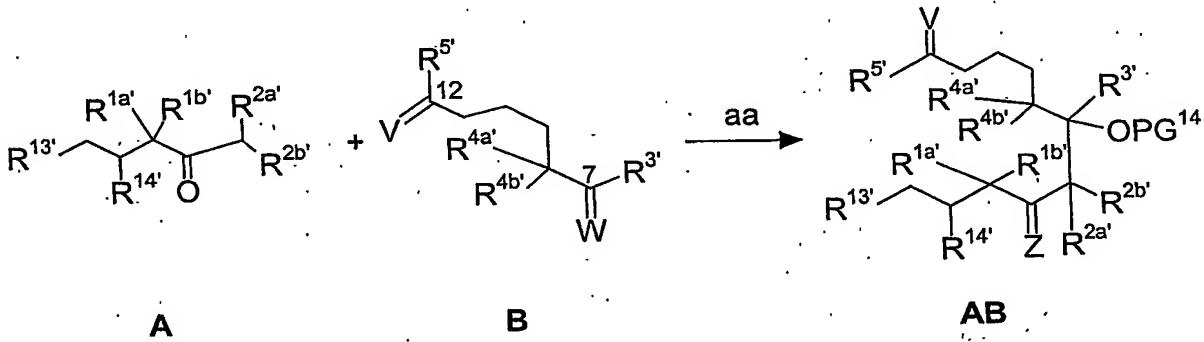
Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel C lassen sich beispielsweise wie in DE 197 51 200.3, DE 199 07 480.1, WO 99/07692 und WO 00/01333 beschrieben, herstellen.

5 Teilfragmente der allgemeinen Formel AB



worin $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^3' , $R^{4a'}$, $R^{4b'}$, R^5 , $R^{13'}$, $R^{14'}$, V und Z die bereits genannten Bedeutungen haben und PG^{14} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt, werden aus den zuvor genannten Fragmenten A und B nach dem in Schema 1 gezeigten Verfahren erhalten.

Schema 1



15

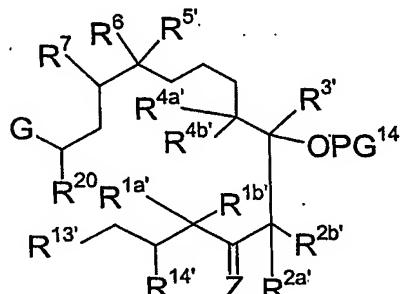
Schritt aa ($A + B \Rightarrow AB$):

Die Verbindung B, worin W die Bedeutung eines Sauerstoffatoms hat und eine eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppe in V bzw. eine eventuell vorhandene zusätzliche Hydroxygruppe in V (H/OR^{16}) geschützt sind, wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel A, gegebenenfalls in Gegenwart von Metallhalogeniden alkyliert. Das Enolat wird

durch Einwirkung starker Basen wie z.B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt.

Teilfragmente der allgemeinen Formel ABC (AB + C)

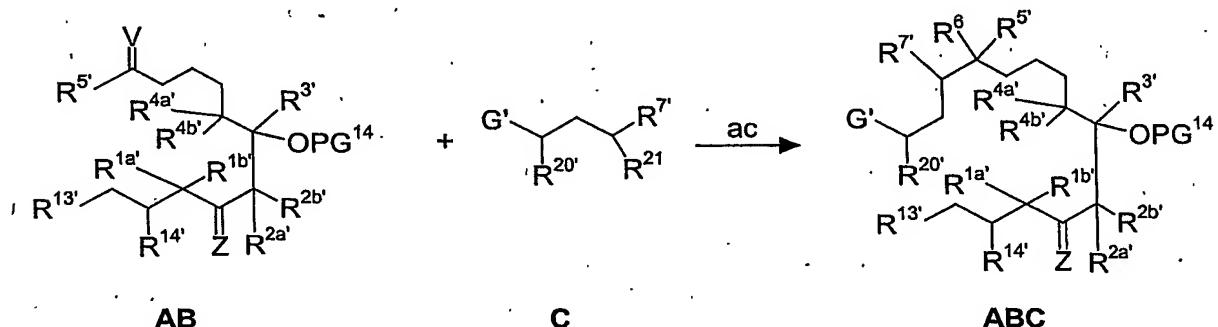
5



ABC

worin $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^3' , $R^{4a'}$, $R^{4b'}$, R^5' , R^6 , R^7 , R^{13} , R^{14} , G und Z die bereits genannten Bedeutungen haben und PG^{14} ein Wasserstoffatom oder
10 eine Schutzgruppe PG darstellt, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten AB und C nach dem in Schema 2 gezeigten Verfahren erhalten.

Schema 2



15

Schritt ac ($AB + C \Rightarrow ABC$):

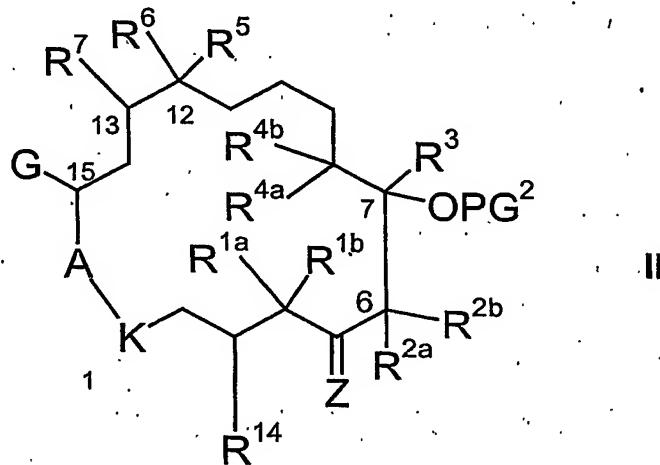
Die Verbindung C, in der R^{21} die Bedeutung eines Phosphoniumhalogenidrestes $PPh_3^+Hal^-$, vorzugsweise eines $PPh_3^+I^-$ -Restes oder eines Phosphonatrestes oder eines Phosphinoxidrestes hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen gegebenenfalls geschützt sind, wird durch eine
20

geeignete Base wie z.B. n-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid, Kalium-tert.butanolat, Natrium- oder Lithium-hexamethyldisilazid deprotoniert und mit einer Verbindung AB, worin V die Bedeutung eines Sauerstoffatoms hat, umgesetzt.

- 5 Das so erhaltene Fragment ABC, das die Ringkohlenstoffatome C1 bis C15 des späteren 16-gliedrigen Makrozyklus enthält, wird beispielsweise nach den in WO 99/07692, WO 99/049154 oder WO 00/01333 beschriebenen Verfahren in die gewünschten Zielverbindungen wie sie in gleichnamigen Patentanmeldungen genannt sind, überführt.

10

Die Erfindung betrifft daher auch ein Verfahren zur Herstellung der Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel II



15

worin A–K eine Gruppe –O-C(=O), -OCH₂-, -CH₂C(=O)-, -NR²⁹-C(=O)-, -NR²⁹-SO₂- bedeutet, und die Substituenten R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁶, R⁷, G, OPG² und Z die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben,

- 20 bei dem Verbindungen der allgemeinen Formel I, erhalten nach dem erfindungsgemäßen Verfahren, zu Verbindungen der allgemeinen Formel II cyclisiert werden.

Durch das hier beschriebene Verfahren (A+B \Rightarrow AB + C \Rightarrow ABC) gelingt es, das synthetisch aufwendiger herzustellende Fragment C zuletzt einzuführen. Dadurch reduzieren sich die Mengen an benötigtem Fragment C im Vergleich zur Verknüpfungsreihenfolge C+B \Rightarrow BC + A \Rightarrow ABC, was sowohl ökonomisch als ökologisch für die Herstellung des Fragmentes ABC von Vorteil ist.

Beispiel 1

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S)-4,4,8,12-Tetramethyl-5-oxo-6-allyl-3,7,15-tris-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-15-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-pentadec-12-ensäure

5 Beispiel 1a

(4S,4'R,5'S,6'S,10'RS)-4-(2,6-Dimethyl-3-oxo-4-allyl-5-hydroxy-10-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-undecan-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan (A) und
(4S,4'R,5'S,6'S,10'RS)-4-(2,6-Dimethyl-3-oxo-4-allyl-5-hydroxy-10-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-undecan-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan (B)

10 Die Lösung von 13,8 ml Diisopropylamin in 350 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man bei -30°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 39,5 ml einer 2,5molaren Lösung von n-Buthyllithium in n-Hexan, röhrt 30 Minuten und kühlt auf -70°C. Innerhalb von 20 Minuten tropft man die Lösung von 22,6 g (94 mmol) (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-en-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan, das man in Analogie zu dem in WO 99/07692, WO 99049154, WO 00/01333 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, in 350 ml Tetrahydrofuran zu und läßt innerhalb von 2 Stunden auf -30°C erwärmen. Anschließend kühlt man erneut auf -70°C, versetzt mit der Lösung von 12,8 g wasserfreiem Zinkchlorid in 130 ml Tetrahydrofuran und tropft nach 15 Minuten die Lösung von 16,8 g (43,9 mmol) m(2S,6RS)-2-Methyl-6-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-heptanal, das man in Analogie zu dem in WO 99/07692, WO 99049154, WO 00/01333 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, in 400 ml Tetrahydrofuran zu. Man röhrt noch 2,5 Stunden bei -70°C, gießt in eine gesättigte Ammoniumchloridlösung und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und reinigt den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 19,8 g (31,8 mmol, 72%) der Titelverbindung A, 2,28 g (3,7 mmol, 8%) der Titelverbindung B sowie 12,5g (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-en-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan jeweils als farbloses Öl.

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von A: $\delta = 0,80$ (3H), 0,96-1,06 (16H), 1,10-1,74 (4H), 1,23 (3H), 1,30 (3H), 1,37 (3H), 1,57 (3H), 2,21 (1H), 2,43 (1H), 2,88 (1H), 3,32 (1H), 3,44 (1H), 3,86 (2H), 3,97 (1H), 4,12 (2H), 4,97 (1H), 5,03 (1H), 5,70 (1H), 7,31-7,44 (6H), 7,64-7,70 (4H) ppm.

35 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von B: $\delta = 0,89$ -1,55 (36H), 1,66 (1H), 2,30 (1H), 2,40 (1H), 2,66 (1H), 3,28 (1H), 3,51 (1H), 3,78-417 (3H), 4,97 (1H), 5,03 (1H), 5,70 (1H), 7,32-7,46 (6H), 7,64-7,71 (4H) ppm.

Beispiel 1b

(4S,4'R,5'S,6'S,10'RS)-4-(2,6-Dimethyl-3-oxo-4-allyl-5-(2H-tetrahydropyran-2-yloxy)-10-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-undecan-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan

Die Lösung von 19,7 g (31,7 mmol) der nach Beispiel 1a dargestellten Verbindung A in 500 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man mit 40 ml 3,4-Dihydro-(2H)-pyran, 1,6 g p-Toluolsulfonsäure-Pyridiniumsalz und röhrt 2 Tage bei 23°C. Man gießt auf eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mit Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug reinigt man den Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 22,0 g (31,1 mmol, 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,87-1,91$ (42H), 2,14-2,41 (1H), 2,57 (1H), 3,14-4,28 (8H), 4,40-4,53 (1H), 4,90-5,05 (2H), 5,58-5,89 (1H), 7,31-7,45 (6H), 7,64-7,70 (4H) ppm.

Beispiel 1c

(4S,4'R,5'S,6'S,10'RS)-4-(2,6-Dimethyl-3-oxo-4-allyl-5-(2H-tetrahydropyran-2-yloxy)-10-hydroxy-undecan-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan

Die Lösung von 22,0 g (31,1 mmol) der nach Beispiel 1b dargestellten Verbindung in 400 ml Tetrahydrofuran versetzt man mit 62,3 ml einer 1 molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und röhrt 12 Stunden bei 80°C. Man gießt in eine gesättigte Natriumchloridlösung, verdünnt mit Wasser und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und reinigt den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 13,6 g (29,0 mmol, 93%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,91-1,81$ (34H), 2,14-2,42 (1H), 2,58 (1H), 3,15-3,46 (2H), 3,63-4,29 (6H), 4,38-4,57 (1H), 4,89-5,06 (2H), 5,57-5,88 (1H) ppm.

Beispiel 1d

(4S,4'R,5'S,6'S)-4-(2,6-Dimethyl-3,10-dioxo-4-allyl-5-(2H-tetrahydropyran-2-yloxy)-undecan-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan

Die Lösung von 13,6 g (29,0 mmol) der nach Beispiel 1c dargestellten Verbindung in 480 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man ca. 1g

Molekularsieb (4A), 6,06 g N-Methylmorpholin-N-Oxid, 400 mg Tetrapropylammoniumperruthenat und röhrt 18 Stunden bei 23°C. Man engt ein und reinigt den Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 11,6 g (24,9 mmol, 86%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,91\text{-}1,83$ (29H), 2,13 (3H), 2,05-2,63 (4H), 3,15-4,02 (5H), 4,22 (1H), 4,40+4,51 (1H), 4,90-5,05 (2H), 5,57-5,88 (1H) ppm.

Beispiel 1e
10 (4S,4'R,5'S,6'S,10'E/Z,13'S)-4-(2,6,10-Trimethyl-3-oxo-4-allyl-5-(2H-tetrahydropyran-2-yloxy)-13-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-13-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-tridec-10-ene-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane
15 Die Lösung von 6,72 g [(3S)-3-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-3-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-propyl]-triphenylphosphonium iodid, das man in Analogie zu dem in WO 99/07692, WO 99049154, WO 00/01333 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, in 45 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man bei 0°C mit 9,5 ml einer 1 molaren Lösung von Natriumhexamethyldisilazan in Tetrahydrofuran und anschließend mit der Lösung von 3,0 g (6,43 mmol) der nach Beispiel 1d dargestellten Verbindung in 45 ml Tetrahydrofuran. Man lässt 5 Stunden bei 23°C reagieren, gießt in eine gesättigte Ammoniumchloridlösung und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und reinigt den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 4,25 g (5,52 mmol, 86%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -0,12$ (3H), 0,03 (3H), 0,88 (9H), 0,82-2,65 (37H), 2,83 (3H), 3,14-4,29 (7H), 4,40-4,56 (1H), 4,73 (1H), 4,88-5,04 (2H), 5,15 (1H), 5,58-5,89 (1H), 7,32 (1H), 7,72 (1H), 7,86 (1H) ppm.

30 Beispiel 1f
(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S)-4,4,8,12-Tetramethyl-5-oxo-6-allyl-15-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-15-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-pentadec-12-en-1,3,7-triol
35 Die Lösung von 10,3 g (13,4 mmol) der nach Beispiel 1e dargestellten Verbindung in 270 ml Ethanol versetzt man mit 5,33 g p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat und röhrt 5 Stunden bei 23°C. Man engt ein, nimmt den Rückstand in Dichlormethan auf, wäscht mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung

und trocknet über Natriumsulfat. Das nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltene Rohprodukt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Beispiel 1g

- 5 (3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S)-4,4,8,12-Tetramethyl-6-allyl-1,3,7,15-tetrakis-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-15-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-pentadec-12-en-5-on
Die Lösung des nach Beispiel 1f dargestellten Rohproduktes (max. 13,4 mmol) in 340 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man bei 0°C mit 20,8 ml 2,6-Lutidin, 20,2 ml Trifluormethansulfonsäure-(tert.-butyldimethylsilylester) und 10 röhrt 4 Stunden bei 0°C bis 23°C. Man wäscht mit einer 1 molaren Salzsäure, anschließend mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug reinigt man den Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 12,0 g (12,1 mmol, 91%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -0,13\text{-}0,08$ (24H), 0,88 (36H), 0,89-1,67 (19H), 1,91 (2H), 2,19-2,52 (4H), 2,83 (3H), 3,13 (1H), 3,49-3,71 (2H), 3,75 (1H), 3,85 (1H), 4,74 (1H), 4,92 (1H), 4,98 (1H), 5,15 (1H), 5,75 (1H), 7,32 (1H), 7,73 (1H), 7,86 (1H) ppm.

20

Beispiel 1h

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S)-4,4,8,12-Tetramethyl-6-allyl-1-hydroxy-3,7,15-tris-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-15-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-pentadec-12-en-5-on
Die Lösung von 12,0 g (12,1 mmol) der nach Beispiel 1g dargestellten

25

Verbindung in einem Gemisch aus 205 ml Dichlormethan und 100 ml Methanol versetzt man bei 0°C mit 2,68 g rac.-Campher-10-Sulfonsäure und röhrt 3 Stunden bei 0°C. Man gießt auf eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mit Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Nach Filtration und 30 Lösungsmittelabzug reinigt man den Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 9,07 g (10,4 mmol, 86%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -0,13$ (3H), 0,01-0,11 (15H), 0,80-0,95 (30H), 0,99-1,68 (13H), 1,48+1,65 (3H), 1,86-2,00 (3H), 2,20-2,52 (4H), 2,83 (3H), 3,12 (1H), 3,65 (2H), 3,77 (1H), 4,03 (1H), 4,74 (1H), 4,91-5,03 (2H), 5,16 (1H), 5,75 (1H), 7,32 (1H), 7,73 (1H), 7,86 (1H) ppm.

Beispiel 1i

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S)-4,4,8,12-Tetramethyl-5-oxo-6-allyl-3,7,15-tris-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-15-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-pentadec-12-enal

Die Lösung von 1,81 ml Oxalylchlorid in 95 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man bei -70°C mit der Lösung von 2,94 ml Dimethylsulfoxid in 10 ml 5 Dichlormethan und nach 10 Minuten mit der Lösung von 9,07 g (10,4 mmol) der nach Beispiel 1h dargestellten Verbindung in 95 ml Dichlormethan. Man röhrt 30 Minuten bei -70°C, versetzt mit 9,2 ml Triethylamin und röhrt weitere 30 Minuten 10 bei -20°C. Man gießt auf eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mit Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug reinigt man den Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 8,83 g (10,1 mmol, 97%) der Titelverbindung als blass gelbes Öl.

15 Beispiel 1k

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S)-4,4,8,12-Tetramethyl-5-oxo-6-allyl-3,7,15-tris-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-15-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-pentadec-12-ensäure (A) und (3S,6R,7S,8S,12E,15S)-4,4,8,12-Tetramethyl-5-oxo-6-allyl-3,7,15-tris-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-15-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-pentadec-12-ensäure (B)

20 Die Lösung von 8,83 g (10,1 mmol) der nach Beispiel 1i dargestellten Verbindung in einem Gemisch aus 310 ml tert.-Butanol, 235 ml Tetrahydrofuran und 78 ml Wasser versetzt man bei 0°C mit 4,41 g Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, 70 ml 2-Methyl-2-butene, 7,5 g Natriumchlorit und röhrt 1 Stunde bei 0°C. Man gießt auf eine gesättigte Natriumthiosulfatlösung, extrahiert mit 25 Ethylacetat und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug reinigt man den Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 3,86 g (4,34 mmol, 43%) der Titelverbindung A sowie 3,96 g (4,46 mmol, 44%) der 30 Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

35 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von A: $\delta = -0.12$ (3H), -0.03 (3H), 0.00 (3H), 0.07 (6H), 0.15 (3H), 0.85-0.90 (27H), 0.96 (3H), 1.03-1.95 (4H), 1.06 (3H), 1.18 (3H), 1.73 (3H), 1.74-1.95 (3H), 2.22-2.60 (7H), 2.83 (3H), 3.20 (1H), 3.66 (1H), 4.46 (1H), 4.79 (1H), 4.93 (1H), 4.99 (1H), 5.29 (1H), 5.71 (1H), 7.47 (1H), 7.75 (1H), 8.28 (1H) ppm.

1H-NMR (CDCl_3) von B: $\delta = -0.10$ (3H), 0.01 (6H), 0.06 (3H), 0.12 (3H), 0.16 (3H), 0,89 (30H), 1,00-1,48 (5H), 1,11 (3H), 1,21 (3H), 1,34 (3H), 1,76-2,03

(2H), 2,25-2,64 (6H), 2,84 (3H), 3,24 (1H), 3,80 (1H), 4,35 (1H), 4,67 (1H), 4,93-5,04 (2H), 5,12 (1H), 5,76 (1H), 7,46 (1H), 7,75 (1H), 7,82 (1H) ppm.

5

Beispiel 2

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S)-4,4,8,12-Tetramethyl-5-oxo-6-allyl-3,7,15-tris-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-15-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-pentadec-12-ensäure

10 Beispiel 2a

(2S)-2-Methyl-6-oxo-heptanol

Die Lösung von 20 g (87,6 mmol) (2S)-2-Methyl-6-oxo-heptan-1-(tetrahydropyran-2-yloxy), das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, in 400 ml wasserfreiem Ethanol versetzt man mit 8,33 g p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat und röhrt 2,5 Stunden bei 23°C. Man engt ein, nimmt den Rückstand in Dichlormethan auf, wäscht mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 10,6 g (73,5 mmol, 83,9%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,93$ (3H), 1,13 (1H), 1,41 (1H), 1,48-1,76 (4H), 2,14 (3H), 2,45 (2H), 3,48 (2H) ppm.

25 Beispiel 2b

2-Methyl-2-((2S)-2-methyl-1-hydroxy-pent-5-yl)-1,3-dioxolan

Die Lösung von 10,6 g (73,5 mmol) der nach Beispiel 2a dargestellten Verbindung in 550 ml wasserfreiem Toluol versetzt man mit 50 ml Ethylenglykol, katalytischen Mengen p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat und kocht 3 Stunden unter Rückfluß am Wasserabscheider. Nach dem erkalten verdünnt man mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 11,6 g (61,6 mmol, 83,8%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,92$ (3H), 1,12 (1H), 1,31 (3H), 1,32-1,69 (5H), 3,42 (2H), 3,50 (2H), 3,93 (4H) ppm.

Beispiel 2c

2-Methyl-2-((2S)-2-methyl-1-oxo-pent-5-yl)-1,3-dioxolan

Die Lösung von 3,63 ml Oxalylchlorid in 200 ml Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -70°C, versetzt mit der Lösung von

- 5 5,92 ml Dimethylsulfoxid in 20 ml Dichlormethan und tropft nach 10 Minuten die Lösung von 5,0 g (26,6 mmol) der nach Beispiel 2b dargestellten Verbindung in 200 ml Dichlormethan zu. Nach 45 Minuten versetzt man mit 18,3 ml Triethylamin und läßt innerhalb einer Stunde auf 0°C erwärmen. Man wäscht mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat.
- 10 Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand nimmt man in wenig Diethylether auf, filtriert über Celite und engt ein. Isoliert werden 5,1 g (max. 26,2 mmol) der Titelverbindung als blass gelbes Öl, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.
- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) einer gereinigten analytischen Probe: $\delta = 1,09$ (3H), 1,30 (3H), 1,32-1,77 (6H), 2,34 (1H), 3,92 (4H), 9,61 (1H) ppm.

Beispiel 2d

(4S,4'R,5'S,6'S,10'RS)-4-[2,6-Dimethyl-3-oxo-4-allyl-5-hydroxy-9-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-nonan-2-yl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxan (A) und

- 20 (4S,4'S,5'R,6'S,10'RS)-4-[2,6-Dimethyl-3-oxo-4-allyl-5-hydroxy-9-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-nonan-2-yl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxan (B)

Die Lösung von 9,71 ml Diisopropylamin in 200 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man bei -30°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 27,7 ml einer 2,5molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan, röhrt 30 Minuten und kühlt auf -70°C. Innerhalb von 20 Minuten tropft man die Lösung von 15,96 g (66,4 mmol) (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-en-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan, das man in Analogie zu dem in WO 99/07692, WO 99049154, WO 00/01333 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, in 200 ml Tetrahydrofuran zu und läßt innerhalb von 2 Stunden auf -30°C erwärmen. Anschließend kühlt man erneut auf -70°C, versetzt mit der Lösung von 9,04 g wasserfreiem Zinkchlorid in 92 ml Tetrahydrofuran und tropft nach 15 Minuten die Lösung von 5,1 g (max 26,2 mmol) der nach Beispiel 2c dargestellten Verbindung in 240 ml Tetrahydrofuran zu. Man röhrt noch 2 Stunden bei -70°C, gießt in eine gesättigte Ammoniumchloridlösung und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und reinigt den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus n-

Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 8,22 g (19,3 mmol, 73,5%) der Titelverbindung A, 0,706 g (1,65 mmol, 6,3%) der Titelverbindung B sowie 10,2 g (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-en-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan jeweils als farbloses Öl.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von A: $\delta = 0,87$ (3H), 0,96 (3H), 1,10 (1H), 1,23 (3H), 1,31 (6H), 1,37 (3H), 1,22-1,40 (2H), 1,43-1,84 (6H), 2,23 (1H), 2,43 (1H), 2,94 (1H), 3,34 (1H), 3,48 (1H), 3,81-4,01 (6H), 4,13 (1H), 4,97 (1H), 5,03 (1H), 5,71 (1H) ppm.
10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von B: $\delta = 0,88$ (1H), 0,97 (3H), 1,07 (3H), 1,16 (3H), 1,31 (6H), 1,40 (3H), 1,08-1,75 (8H), 2,32 (1H), 2,42 (1H), 2,69 (1H), 3,31 (1H), 3,56 (1H), 3,81-4,00 (6H), 4,08 (1H), 4,98 (1H), 5,04 (1H), 5,72 (1H) ppm.

Beispiel 2e

(3S,6R,7S,8S)-4,4,8-trimethyl-5-oxo-tridecan-1,3,7-triol

- 15 Die Lösung von 6,78 g (15,9 mmol) der nach Beispiel 2d hergestellten Verbindung A in einem Gemisch aus 200 ml Ethanol und 50 ml Wassern versetzt man mit 6,7 g p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat und röhrt 4 Stunden bei 23°C. Man versetzt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mit Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand setzt man ohne Reinigung weiter um. Isoliert werden 5,8 g (max. 15,9 mmol) der Titelverbindung als farbloses Öl.
20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,91$ (3H), 1,06 (3H), 1,14 (1H), 1,21 (3H), 1,48 (1H), 1,57-1,74 (4H), 2,13 (3H), 2,26 (1H), 2,39-2,56 (4H), 2,92 (1H), 3,28 (1H), 3,32 (1H), 3,41 (1H), 3,72 (1H), 3,81-3,94 (2H), 4,04 (1H), 4,99 (1H), 5,05 (1H), 5,70 (1H) ppm.

Beispiel 2f

- 30 (3S,6R,7S,8S)-4,4,8-Trimethyl-1,3,7-tris-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-tridecan-5-on
Die Lösung von 5,8 g (max. 15,9 mmol) der nach Beispiel 2e dargestellten Verbindung in 240 ml Dichlormethan versetzt man bei -70°C unter einer Atmosphäre als trockenem Argon mit 22 ml 2,6-Lutidin, 21,7 ml Trifluormethansulfonsäure-tert.butyldimethylsilylester und lässt innerhalb von 15 Stunden auf 23°C erwärmen. Man gießt auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit 1N Salzsäure und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach

Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 4,77 g (6,96 mmol, 43,8%) der Titelverbindung sowie 4,37 g eines Isomerengemisches der Silylenolether der

5 Titelverbindung, die durch Behandlung mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran in die Titelverbindung überführt werden können.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,01\text{-}0,10$ (18H), 0,89 (27H), 0,95 (3H), 1,05 (3H), 1,09 (1H), 1,20 (3H), 1,33-1,76 (6H), 2,14 (3H), 2,26 (1H), 2,35-2,50 (3H), 3,13 (1H), 3,55 (1H), 3,65 (1H), 3,76 (1H), 3,86 (1H), 4,94 (1H), 4,99 (1H), 5,75 (1H) ppm.

10

Beispiel 2g

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S)-4,4,8,12-Tetramethyl-6-allyl-1,3,7,15-tetrakis-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-15-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-pentadec-12-en-5-on

15 Die Lösung von 7,2 g [(3S)-3-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-3-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-propyl]-triphenylphosphonium iodid, das man in Analogie zu dem in WO 99/07692, WO 99049154, WO 00/01333 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man bei 0°C mit 10,2 ml einer 1 molaren Lösung von Natriumhexamethyldisilazan in Tetrahydrofuran und anschließend mit der Lösung von 4,73 g (6,90 mmol) der

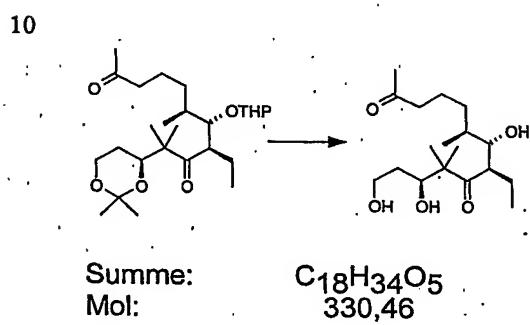
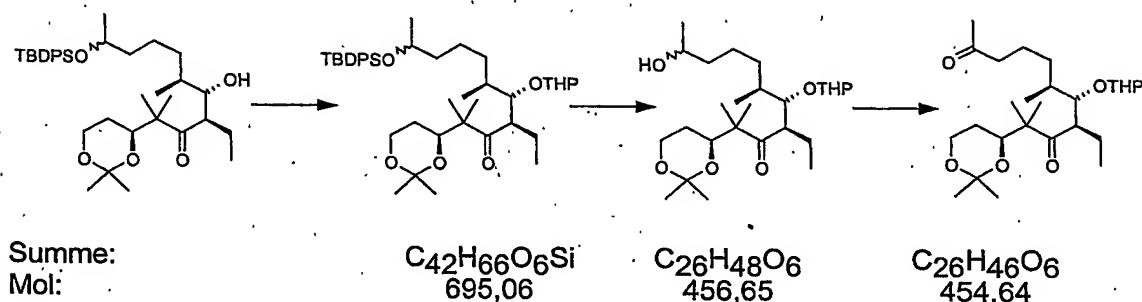
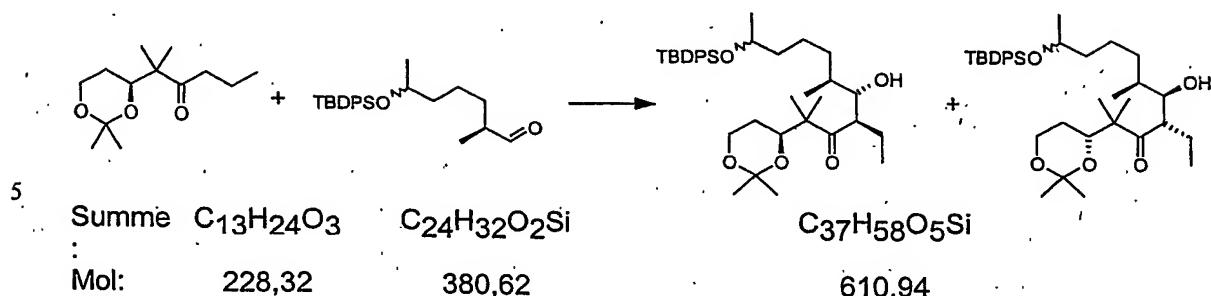
20 nach Beispiel 2f dargestellten Verbindung in 50 ml Tetrahydrofuran. Man lässt 5 Stunden bei 23°C reagieren, gießt in eine gesättigte Ammoniumchloridlösung und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und reinigt den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen

25 Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 6,18 g (6,25 mmol, 90,6%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

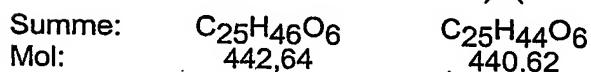
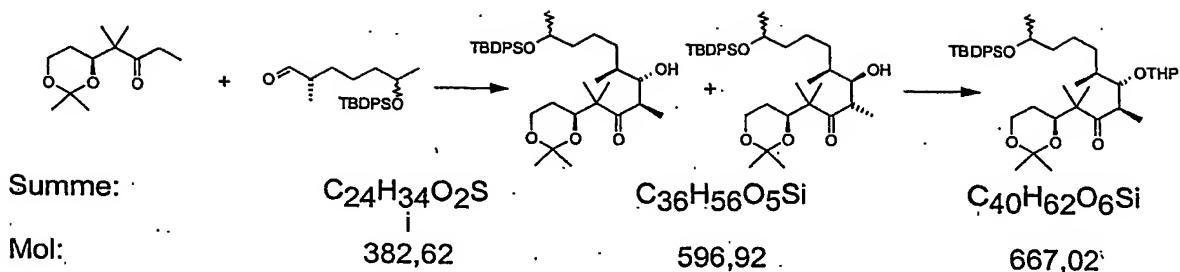
30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -0,13\text{-}0,08$ (24H), 0,88 (36H), 0,89-1,67 (19H), 1,91 (2H), 2,19-2,52 (4H), 2,83 (3H), 3,13 (1H), 3,49-3,71 (2H), 3,75 (1H), 3,85 (1H), 4,74 (1H), 4,92 (1H), 4,98 (1H), 5,15 (1H), 5,75 (1H), 7,32 (1H), 7,73 (1H), 7,86 (1H) ppm.

In Analogie zu Beispiel 1 wurden folgende AB-Fragmente hergestellt:

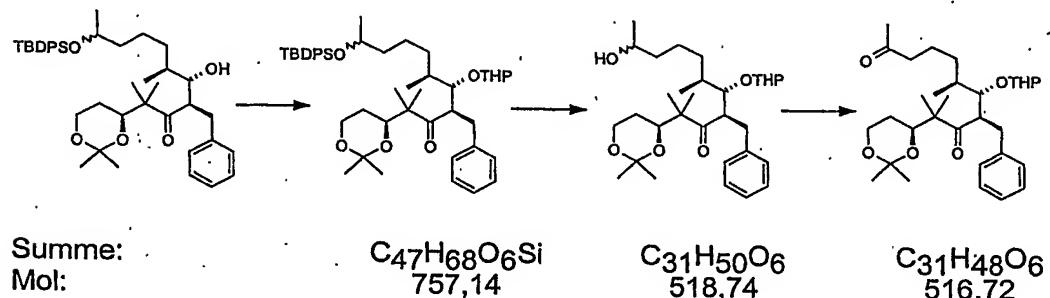
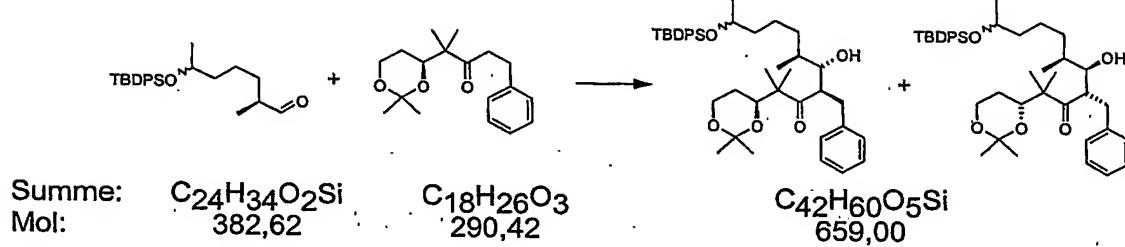
Beispiel 3:



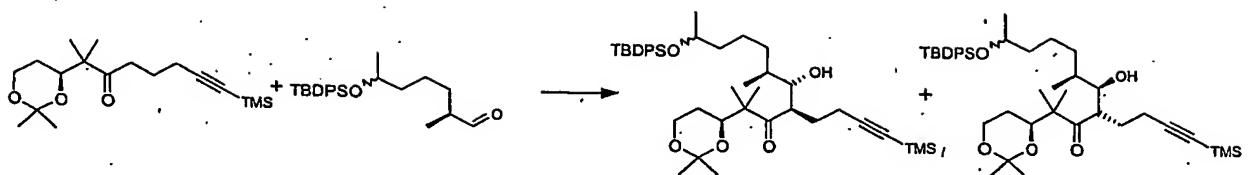
Beispiel 4:



Beispiel 5:

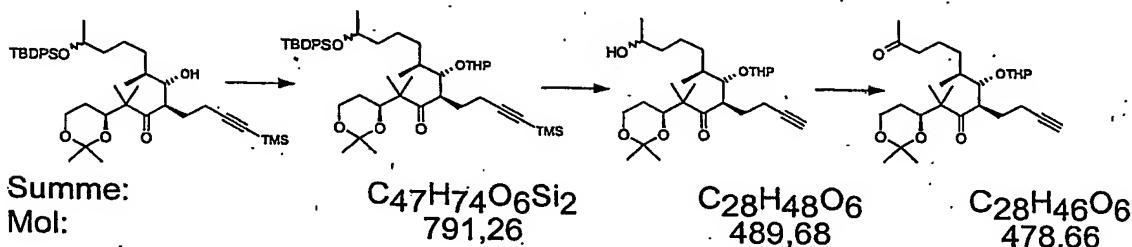


Beispiel 6:

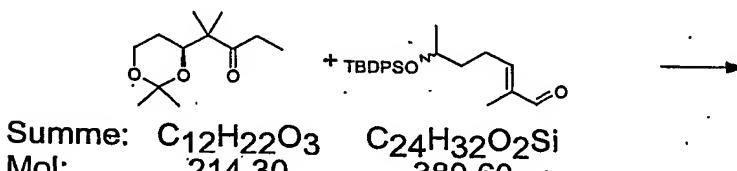


Summe: C₁₈H₃₂O₃Si C₂₄H₃₄O₂Si
Mol: 324,53 382,62

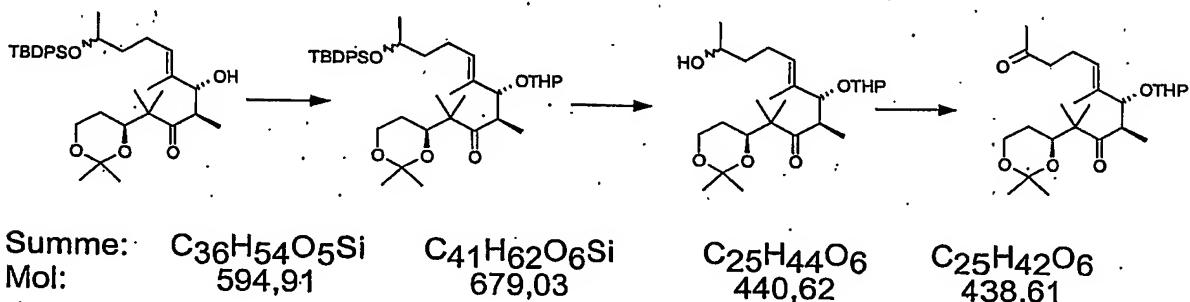
C₄₂H₆₆O₅Si₂
707,15



10 Beispiel 7:



Summe: C₁₂H₂₂O₃ C₂₄H₃₂O₂Si
Mol: 214,30 380,60



Die Methylketone der so hergestellten AB-Bausteine lassen sich dann mit den Wittig-Salzen der unterschiedlichsten C-Bausteine kombinieren und in die besonders bevorzugten Wirkstoffe überführen:

- 5 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion

10 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-fluor-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion

- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-fluor-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 5 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-chlor-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 10 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 15 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-chlor-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 20 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-fluor-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 25 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-fluor-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 30 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-chlor-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 35

- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
5. (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-chlor-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion
10. (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-methyl-2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
15. (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-methyl-2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-methyl-2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion
20. (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-fluor-2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-fluor-2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion
25. (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-chlor-2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-chlor-2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-fluor-2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
30. (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-fluor-2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-chlor-2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
35. (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-chlor-2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion

- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-methyl-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 5 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 10 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-methyl-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 15 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 20 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 25 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-fluor-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-fluor-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 30 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-fluor-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 35 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion

- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-chlor-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 5 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-chlor-10 2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 15 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-fluor-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 20 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-fluor-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 25 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-chlor-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 30 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 35 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-chlor-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion

- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 5 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 10 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 15 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 20 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 25 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 30 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 35

- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 5 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-10,5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 15 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-7-ethyl-20 5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 25 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-propyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 30 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-7-propyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-propyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 35 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-propyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion

- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-10-propyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-propyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 5 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-butyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-7-butyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-butyl-10 5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-butyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-10-butyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 15 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-butyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-allyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-7-allyl-20 5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-allyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-allyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 25 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-10-allyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-allyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-prop-2-inyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 30 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-7-prop-2-inyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-prop-2-inyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 35 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-prop-2-inyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion

- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-10-prop-2-inyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-prop-2-inyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 5 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-but-3-enyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-7-but-3-enyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-but-3-enyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 10 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-but-3-enyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-10-but-3-enyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 15 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-but-3-enyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-but-3-enyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-7-but-3-enyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 20 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-but-3-enyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-but-3-enyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 25 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-10-but-3-enyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-but-3-enyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-(2-methyl-
- 30 benzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 35 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion

- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-
8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-
8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 5 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-
benzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-7-ethyl-
5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-ethyl-
10 5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-
methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-10-
ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 15 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-
ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-propyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-
benzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-7-propyl-
20 5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-propyl-
5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-propyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-
methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-10-
propyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 25 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-
propyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-butyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-
30 benzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-7-butyl-
5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-butyl-
5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 35 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-butyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-
methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion

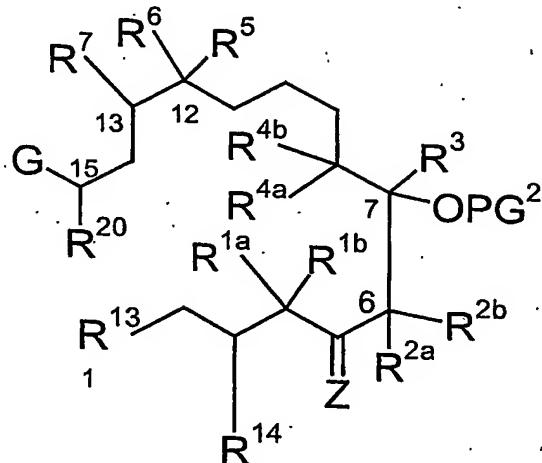
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-10-butyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-butyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 5 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-allyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-7-allyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-allyl-10,5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-allyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-10-allyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 15 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-allyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-prop-2-nyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-7-prop-2-20 inyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-prop-2-nyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-prop-2-nyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 25 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-10-prop-2-nyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-prop-2-nyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-but-3-enyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 30 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-7-but-3-enyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-but-3-enyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- 35 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-but-3-enyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptadecane-5,9-dion

- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-10-but-3-enyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-but-3-enyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 5 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-but-3-inyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-7-but-3-inyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-but-3-
- 10 inyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-but-3-inyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-10-but-3-enyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion
- 15 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-but-3-enyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dion

Belegexemplar
Darf nicht geändert werden

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von C₁-C₁₅-Epothilon-Fragmenten der
5 allgemeinen Formel I,



10

worin

R^{1a}, R^{1b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl,
15 C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_m-Gruppe mit m = 2,
3, 4 oder 5,

R^{2a}, R^{2b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl,
C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkinyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl oder
gemeinsam eine -(CH₂)_n-Gruppe mit n = 2, 3, 4 oder 5,

R³ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,

20 R^{4a}, R^{4b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl,
C₇-C₂₀-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH₂)_p-Gruppe mit p = 2, 3, 4
oder 5,

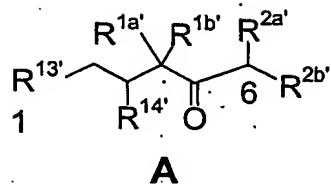
R⁵ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,

25 R⁶, R⁷ je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder
gemeinsam ein Sauerstoffatom,

G eine Gruppe X=CR⁸-, ein bi- oder tricyclischer Arylrest,

R⁸ Wasserstoff, Halogen, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, die alle
substituiert sein können,

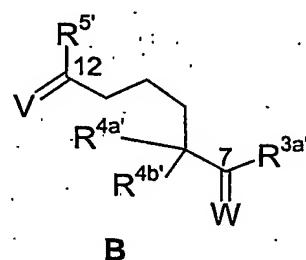
- X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR²³, eine C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR⁹ oder eine Gruppierung CR₁₀R₁₁,
wobei
- 5 R₂₃ für einen C₁-C₂₀-Alkylrest,
R₉ Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG_X,
R₁₀, R₁₁ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C₁-C₂₀-Alkyl-, Aryl-, C₇-C₂₀-Aralkylrest oder R₁₀ und R₁₁ zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring
- 10 stehen,
- 15 R₁₃ CH₂OR_{13a}, CH₂-Hal, CHO, CO₂R_{13b}, COHal,
R₁₄ Wasserstoff, OR_{14a}, Hal, OSO₂R_{14b},
R_{13a}, R_{14a} Wasserstoff, SO₂-Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH₂)_o-Gruppe oder gemeinsam eine CR_{15a}R_{15b}-Gruppe,
R_{13b}, R_{14b} Wasserstoff, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₁-C₂₀-Aralkyl,
R_{15a}, R_{15b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_q-Gruppe,
- 20 o 2 bis 4,
q 3 bis 6,
R₂₀ OPG³, NHR²⁹, N₃,
- Z ein Sauerstoffatom oder H/OR₁₂,
wobei
- 25 R₁₂ Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG_Z
ist,
einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische bedeuten sowie
freie Hydroxylgruppen in R₁₃ und R₁₄ verethert oder verestert, freie 30 Carbonylgruppen in Z und R₁₃ ketalisiert, in einen Enolether überführt oder reduziert sowie freie Säuregruppen in R₁₃ und R₁₄ in deren Salze mit Basen überführt sein können,
dadurch gekennzeichnet, daß
- 35 ein C₁-C₆-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel A



worin

- 5 $R^{1a'}, R^{1b'}, R^{2a'}, R^{2b'}, R^{13'}$ und $R^{14'}$ die bereits für $R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{13}$ und R^{14} genannten Bedeutungen haben einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische sowie
10 freie Hydroxylgruppen in R^{13} und R^{14} verethert oder verestert, freie Carbonylgruppen in A und R^{13} katalysiert, in einen Enolether überführt oder reduziert sowie freie Säuregruppen in A in deren Salze mit Basen überführt sein können,

mit einem C7-C12-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



B

15

worin

$R^{3a'}, R^{4a'}, R^{4b'}$ und $R^{5'}$ die bereits für R^{3a}, R^4 und R^5 genannten Bedeutungen haben, und

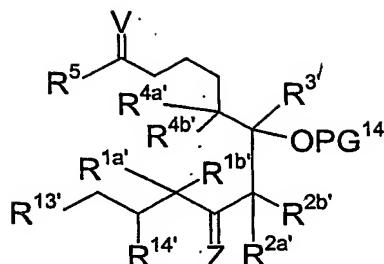
V ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR17, eine C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR16,

20 W ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR19, eine C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR18,

R^{16}, R^{18} unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG1,

25 R^{17}, R^{19} unabhängig voneinander C₁-C₂₀-Alkyl, bedeuten,

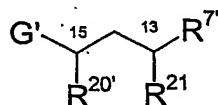
zu einem Teilfragment der allgemeinen Formel AB



AB

worin

- R^{1a'}, R^{1b'}, R^{2a'}, R^{2b'}, R^{3'}, R^{4a'}, R^{4b'}, R⁵, R^{13'}, R^{14'}, V und Z die bereits
5 genannten Bedeutungen haben und
PG¹⁴ ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt,
umgesetzt, und
dieses Teilfragment der allgemeinen Formel AB mit einem C13-C15-Fragment
10 (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel C



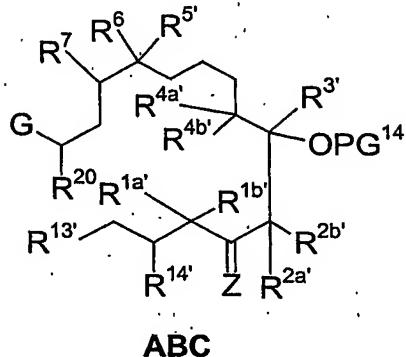
C

15 worin

- G' die bereits in der allgemeinen Formel I für G genannte Bedeutung hat
und
R^{7'} ein Wasserstoffatom,
R^{20'} Halogen, N₃, NHR²⁹, eine Hydroxygruppe, eine geschützte
20 Hydroxygruppe O-PG³, eine geschützte Aminogruppe NR²⁹PG³, eine
C₁-C₁₀-Alkylsulfonyloxygruppe, die gegebenenfalls perfluoriert sein
kann, eine gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl, Nitro, Chlor oder Brom
substituierte Benzyloxy-Gruppe, eine NR²⁹SO₂CH₃-Gruppe, eine
NR²⁹C(=O)CH₃-Gruppe, eine CH₂-C(=O)-CH₃-Gruppe,
25 R²¹ eine Hydroxygruppe, Halogen, eine geschützte Hydroxygruppe OPG³,
ein Phosphoniumhalogenidrest PPh₃⁺Hal⁻ (Ph = Phenyl; Hal = F, Cl, Br,
I), ein Phosphonatrest P(O)(OQ)₂ (Q = C₁-C₁₀-Alkyl oder Phenyl) oder
ein Phosphinoxidrest P(O)Ph₂ (Ph = Phenyl),

R29 Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl,
bedeuten,

zu einer Verbindung der allgemeinen Formel ABC (= Verbindung der
5 allgemeinen Formel I)



ABC

worin

10 R^{1a'}, R^{1b'}, R^{2a'}, R^{2b'}, R^{3'}, R^{4a'}, R^{4b'}, R^{5'}, R⁶, R⁷, R¹³, R¹⁴, G und Z die
bereits genannten Bedeutungen haben und
PG¹⁴ ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt,

umgesetzt wird.

15

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung
der allgemeinen Formel I,

20 worin

R^{1a}, R^{1b} gleich sind und C₁-C₆-Alkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_m-Gruppe mit m = 2, 3 oder 4,

R^{2a}, R^{2b} verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkinyl oder C₇-C₂₀-Aralkyl,

25 R⁵ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl,

R⁸ Wasserstoff, Halogen, C₁-C₆-Alkyl,

R^{15a}, R^{15b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_q-Gruppe,

q 3 bis 6,

30 bedeuten,

hergestellt wird.

- 5 3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel I,

worin

10 R^{1a}, R^{1b} gleich sind und C₁-C₃-Alkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_m-Gruppe mit m = 2, 3 oder 4,

R^{2a} Wasserstoff,

R^{2b} C₁-C₅-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl,

R⁵ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl,

R⁶, R⁷ gemeinsam eine zusätzliche Bindung,

15 G eine Gruppe X=CR⁸-, ein bicyclischer Arylrest,

R⁸ Wasserstoff, Fluor, Chlor, C₁-C₃-Alkyl,

X Sauerstoff oder eine Gruppe CR¹⁰R¹¹,

R¹⁰ Wasserstoff,

R¹¹ Aryl,

20 R¹³ CH₂OR^{13a}, CO₂R^{13b},

R¹⁴ OR^{14a},

R^{13a}, R^{14a} gemeinsam eine CR^{15a}R^{15b}-Gruppe,

R^{13b} Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl,

25 R^{15a}, R^{15b} gleich sind und C₁-C₃-Alkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_q-Gruppe, oder

R^{15a}, R^{15b} verschieden sind und Wasserstoff, Aryl,

q 4 oder 5,

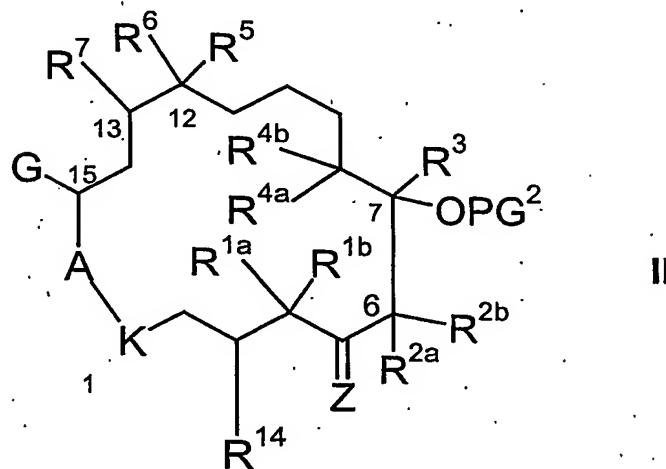
Z Sauerstoff

bedeuten,

30

hergestellt wird.

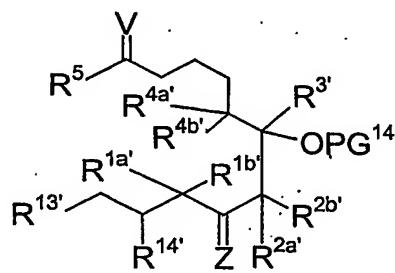
4. Verfahren zur Herstellung der Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel II



5. worin die Substituenten R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁶, R⁷, G, OPG² und Z die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben, und A-K eine Gruppe -O-C(=O), -OCH₂- , -CH₂C(=O)-, -NR²⁹-C(=O)-, -NR²⁹-SO₂- bedeutet,
- 10 dadurch gekennzeichnet, daß ein nach einem der vorstehenden Ansprüche 1 bis 3 erhaltenes Epothilon-Vorprodukt der allgemeinen Formel I cyclisiert wird.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel AB

15



- 20 worin R^{1a'}, R^{1b'}, R^{2a'}, R^{2b'}, R^{3'}, R^{4a'}, R^{4b'}, R⁵, R^{13'}, R^{14'}, V und Z die bereits genannten Bedeutungen haben und PG¹⁴ ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt.

Zusammenfassung

- 5 Die vorliegende Erfindung beschreibt ein Verfahren für die Herstellung von C₁ – C₁₅-Fragmenten von Epothilonen und deren Derivaten, bei dem ein C₁ – C₆-Fragment mit einem C₇ – C₁₂-Fragment zu einem C₁ – C₁₂-Fragment verknüpft, und dieses dann mit einem C₁₃ – C₁₅-Fragment zu dem herzustellenden C₁ – C₁₅-Epothilon-Vorprodukt umgesetzt wird.
- 10 Die so erhaltenen C₁ – C₁₅-Epothilon-Vorprodukte lassen sich nach bekannten Methoden zu den eigentlichen Wirkstoffen umsetzen.
Die Erfindung betrifft außerdem die entsprechenden C₁ – C₁₂-Fragmente.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.